**Encadré 1. Les spins : interprétations fluctuantes de ce qui est suffisamment convaincant**

La question cruciale qu'impose la décision médicale est la suivante : "les preuves sont-elles suffisamment tangibles pour agir ? "1 . Le niveau de confiance dans le résultat d'une étude étant constant2,3, comment définir le niveau de confiance exprimant un résultat suffisamment solide pour agir ? Confrontés aux mêmes données, issues d’essais contrôlés randomisé (ECR) ou de méta-analyses d'ECR, certains auteurs concluent à la solidité des preuves, d'autres non. Cela suggère que la solidité des preuves dépend du contexte plutôt que de la validité interne de l'étude. Par exemple, à la suite de la publication des résultats de UKPDS 344, la communauté médicale ainsi que de nombreux promoteurs de la médecine fondée sur les preuves (EBM)5,6, ont considéré que la metformine avait démontré son efficacité pour les patients en surpoids diabètiques de type 2, même si l'essai avait de très nombreux risques de biais7. Dans la revue *Evidence Based Medicine*, Gerstein5 a conclu que la metformine était efficace bien que l'étude n'ait pas été réalisée en double insu bien que Schulz à la même époque ait souligné l'importance du double insu pour prouver l'efficacité des médicaments8. À l'époque, aucun autre traitement n'avait démontré son efficacité pour les patients diabètiques de type 24, ce qui explique probablement pourquoi les résultats de la metformine ont été jugés convaincants. Si les résultats avaient été publiés aujourd'hui, ils auraient probablement été considérés avec davantage de prudence et une réplication des résultats ou un ECR de confirmation aurait été nécessaire. Cela n'a pas été fait à ce jour7,9. Aujourd'hui, la metformine reste le gold standard bien que différentes méta-analyses d'ECR aient conclu à son absence de bénéfice clinique (pas de diminution de la morbimortalité)7,9-11. De même, lors de l'évaluation des antidépresseurs, une méta-analyse12 comportant 82% d'ECR de faible qualité (faible ou modérée selon GRADE13) n'est pas convaincante pour certains auteurs13-15. Pour d'autres12,16, cela n'affecte pas la crédibilité des résultats. Dans un autre domaine, une interprétation distincte de ce qui était convaincant comme résultats10 a conduit les autorités sanitaires françaises à ne plus rembourser les anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer17. L'utilisation des corticoïdes dans la méningite bactérienne aiguë est également exemplaire et bien décrite par Ioannidis18. En 2007, une méta-analyse Cochrane de 18 essais a conclu que les corticoïdes réduisaient le risque total de mortalité (RR = 0,83, IC95% = 0,71-0,99) et les taux de perte auditive sévère (RR = 0,65, IC95% = 0,47-0,91)19. En 2015, l'ajout de nouvelles études (25 au total) a suggéré que ces avantages étaient probablement vrais tant pour la mortalité totale (RR = 0,90, IC95% = 0,80-1,01) que pour les taux de perte auditive (RR = 0,67, IC95% = 0,51-0,88)20. Cependant, quand l'analyse était limitée aux 4 essais de haute qualité, les résultats n'étaient plus significatifs (Mortalité : RR = 1,00, IC95% = 0,88-1,14 ; Perte auditive sévère : RR = 0,90, IC95% = 0,73-1,12)19. En pratique, peut-on considérer que les corticoïdes sont efficaces ou pas ? Peut-on confier à des praticiens le soin de juger ce qui est une donnée convaincante ? En l'absence de seuils ou de critères clairs, l'EBM n'a pas résolu le problème de l'interprétation des résultats pour favoriser une décision thérapeutique transparente. REB définit ce qui est convaincant *a priori* avec une méthode rigoureuse et objective, afin que les résultats soient interprétés indépendamment du contexte.

1. Broadbent A. Philosophy of epidemiology. Palgrave Macmillan, 2013, p68.

2. Atkins D, Best D, Briss P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490-4.

3. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidence-based medicine in times of crisis. J Clin Epidemiol 2020;126:164-6.

4. UKPDS Group. Effect of intensive glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Lancet 1998;352:854-65.

5. Gerstein HC. Metformin reduces diabetes-related end points and all-cause mortality in overweight patients with type 2 diabetes. Evidence Based Medicine 1999; therapeutics11.

6. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art No: CD002966.

7. Boussageon R, Gueyffier F, Cornu C. Metformin as first-line treatment for type 2 diabetes: are we sure? BMJ 2016;352:h6748.

8. Schulz KF. Assessment of allocation concealment and blinding in randomised controlled trials: why bother? Evidence Based Medicine 2000;5:36-8.

9. Gnesin F, Thuesen ACB, Kähler LKA, et al. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2020;6(6):CD012906.

10. Strech D, Tilburt J. Value judgments in the analysis and synthesis of evidence. J Clin Epidemiol 2008;61:521-4.

11. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reassessing the efficacy of metformin in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS Med 2012;9(4):e1001204.

12. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2018;391:1357-66.

13. McCormack J, Korownyk C. Efficacy of antidepressants. BMJ 2018;360:k1073.

14. Jakobsen JC, Gluud C, Kirsch I. Should antidepressants be used for major depressive disorder? BMJ Evid Based Med 2019; bmjebm-2019-111238.

15. Munkholm K, Paludan-Müller AS, Boesen K. Considering methodological limitations in the evidence base of antidepressants for depression: a reanalysis of a network meta-analysis. BMJ Open 2019; 9(6):e024886.

16. Cipriani A, Salanti G, Furukawa TA, et al. Antidepressants may work for people with major depression: where do we go from here? Lancet Psychiatry 2018;5:461-3.

17. Walsh S, King E, Brayne C. France cuts public funding for dementia drugs. BMJ 2019;367:l6930. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6930>

18. Ioannidis JP. Meta-research: The art of being wrong. Res Synthesis Method 2010;1:169-84.

19. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD004405.

20. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2015;(9):CD004405.

**Encadré 2. Peut-on s’appuyer sur les recommandations et les autorisations de mise sur le marché ?**

De nombreuses vieilles autorisations de mise sur le marché (AMM) de médicaments reposent sur des bases fragiles. En France, par exemple, l'acétyleucine prescrite pour les vertiges1 ou le pholoroglucinol2 pour les douleurs pelviennes en gynécologie ont été approuvés par les autorités sanitaires alors qu'il n'y a aucune preuve de bénéfice clinique. De même, les approbations de la FDA pour les nouveaux médicaments sont de plus en plus rarement basées sur des études de haute qualité3, ceci est particulièrement vrai pour les médicaments contre le cancer4-6. Même une fois approuvé, l'utilisation du médicament peut s'éloigner de l'indication pour laquelle il est approuvé (utilisation hors AMM), auquel cas il n'y a aucune preuve d'efficacité comme c'est le cas pour la prégabaline dans les douleurs lombaires ou la sciatalgie7-10.

En ce qui concerne les recommandations, la fiabilité est inconstante, car les revues systématiques ne font pas toujours partie de leur méthode11. Dans une revue systématique incluant 52 recommandations internationales pour le traitement du diabète de type 212, une seule recommandation citait trois méta-analyses majeures publiées dans des revues ayant un facteur d'impact supérieur à 10. Trois quarts des recommandations ne détaillaient pas leurs méthodes de recherche bibliographique. La plupart d'entre elles étaient fondées sur des preuves de faible qualité (niveau de preuve B ou C)13,14 , y compris celles portant sur l'efficacité des médicaments15 . Un exemple est la prescription préconisée d'aspirine dans la prévention primaire des maladies cardiovasculaires dans certaines recommandations16,17 alors que des ECR de confirmation n'ont pas montré de bénéfice clair18 et que trois méga-essais ont confirmé l'absence de bénéfice net19. L'aspirine est également recommandée par l'USPTF17 dans la prévention du cancer colorectal sur la base de résultats purement exploratoires. Aucun essai de confirmation ne permet de valider son utilisation dans cette indication. Les recommandations ne peuvent probablement pas remplacer les sources primaires de données dans le processus décisionnel.

Vanderkam P, Blanchard C, Naudet F, et al. Efficacy of acetylleucine in vertigo and dizziness: a systematic review of randomised controlled trials. Eur J Clin Pharmacol 2019;75:603-7.

Blanchard C, Vanderkam P, Pouchain D, et al. Efficacy of phloroglucinol for the treatment of pain of gynaecologic or obstetrical origin: a systematic review of literature of randomised controlled trials. Eur J Clin Pharmacol 2020;76:1-6. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02745-7>

Zhang AD, Puthumana J, Downing NS, et al. Assessment of Clinical Trials Supporting US Food and Drug Administration Approval of Novel Therapeutic Agents, 1995-2017. JAMA Netw Open 2020;3(4):e203284.

Chen EY, Raghunathan V, Prasad V. An Overview of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Based on the Surrogate End Point of Response Rate. JAMA Intern Med 2019;179:915-21.

Hilal T, Gonzalez-Velez M, Prasad V. Limitations in Clinical Trials Leading to Anticancer Drug Approvals by the US Food and Drug Administration. JAMA Intern Med 2020;180:1108-15.

Prasad V. [Do cancer drugs improve survival or quality of life?](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28978548/) BMJ 2017;359:j4528.

Carlisle B, Federico CA, Kimmelman J. Trials that say "maybe": the disconnect between exploratory and confirmatory testing after drug approval. BMJ 2018;360:k959.

Federico CA, Wang T, Doussau A, et al. Assessment of Pregabalin Postapproval Trials and the Suggestion of Efficacy for New Indications: A Systematic Review. JAMA Intern Med 2019;179:90-7.

Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS Med 2017;14(8):e1002369.

Enke O, New HA, New CH, et al. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2018;190(26):E786-E793.

Lunny C, Ramasubbu C, Puil L et al. Over half of clinical practice guidelines use non-systematic methods to inform recommendations: A methods study. PLoS One 2021;16:e0250356.

Tudrej BV, Favard D, Vaillant-Roussel H, et al. Validity of the Good Practice Guidelines: The example of type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2020;169:108459.

Fanaroff AC, Califf RM, Lopes RD. High-quality evidence to inform clinical practice. Lancet 2019;394:633-4.

Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, et al. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. JAMA 2019;321:1069-80.

Wagner J, Marquart J, Ruby J, et al. Frequency and level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network guidelines beyond approvals of the US Food and Drug Administration: retrospective observational study. BMJ 2018 ;360:k668.

[Bibbins-Domingo](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=date&term=Bibbins-Domingo+K&cauthor_id=27064677) K, [U.S. Preventive Services Task Force](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=date&term=U.S.+Preventive+Services+Task+Force%5BCorporate+Author%5D). Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2016;164:836-45.

Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2015;132:691-718.

Raber I, McCarthy CP, Vaduganathan M, et al. [The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31226053/) Lancet 2019;393:2155-67.

Pouchain D, Le Roux G, Dibao-Dina C, Boussageon R. Grandeur et décadence de l’aspirine chez les patients à risque cardiovasculaire en prévention primaire. Exercer 2021;177:410-4.

**Encadré 3. Confirmation *versus* exploration, où se situent les méta-analyses ?**

Seuls les essais contrôlés randomisés (ECR) de confirmation peuvent fournir des résultats suffisamment robustes pour justifier la prescription d'un médicament. Une méta-analyse d'ECR est par nature exploratoire et non décisive en elle-même. Les ECR de confirmation sont nécessaires pour valider les hypothèses et étayer des décisions scientifiques. Un essai de confirmation est un ECR qui teste une hypothèse posée à priori et qui mesure le résultat conformément à un protocole prévu avant l'étude et un plan d'analyse statistique contrôlant le risque d'erreur de type 1. Les ECR de confirmation suivent la logique hypothético-déductive en définissant, a priori, les critères (test d'hypothèse)1. Selon cette démarche, ils fournissent des résultats sur un critère principal avec une stratégie d'analyse statistique pour se protéger du risque alpha (conclure qu'il y a un effet alors qu'il n'y en a pas) et ils sont adaptées à la logique de décision2. En théorie, ce type d'études est nécessaire pour que l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis émettent des autorisations de mise sur le marché (AMM) pour les médicaments3. Les résultats des essais confirmatoires s'opposent à ceux des essais exploratoires qui ne sont pas planifiés *a priori* et sont victimes de l'augmentation de l'erreur de type 1. Ces essais sont générateurs d'hypothèses1,3,tout comme les autres analyses : sous-groupes non préspécifiés, résultats secondaires ou *post-hoc* (où la multiplicité des tests n'est pas prise en compte)4,5. Les méta-analyses ne sont pas à l'abri de faux positifs en raison de la multiplicité des tests statistiques6-8,et parce qu'elles ne respectent pas la logique hypothético-déductive9. À elles seules, elles ne peuvent pas être décisives et doivent être confirmées par des ECR de haute qualité. Par exemple, une méta-analyse d'ECR a testé l'efficacité des corticoïdes dans le traitement du mal de gorge aigu et de la pharyngite10. Elle a conclu que les corticoïdes étaient bénéfiques sur la « douleur à 24 heures », bien que les cinq ECR inclus n'aient pas été concluants sur ce critère. De plus, l'un des essais, de haute qualité et testant la «  douleur à 24 heures » comme critère de jugement principal, n'a pas observé de différence significative (RR = 1,28 ; IC95% = 0,92-1,78 ; *p* = 0,14)11. La conclusion de la méta-analyse, en faveur de la prescription des corticoïdes dans cette indication, est purement exploratoire. D’ailleurs les auteurs précisent dans leur chapitre méthode que " *tous les résultats secondaires sont considérés comme exploratoires* "11. Comment un résultat exploratoire peut-il devenir déterminant dans une méta-analyse ? Un autre exemple est celui d'une méta-analyse d'ECR12 qui a conclu que la supplémentation en vitamine D réduisait le risque de cancer de 16% (avec un niveau de certitude élevé selon GRADE et une analyse séquentielle des essais) et ce, même si aucun ECR individuel n'a mesuré l'efficacité de la vitamine D sur le risque de cancer comme critère de jugement principal, et qu'un ECR (suivant 25 000 patients pendant 5 ans) n'a pas fourni de résultats positifs13.

# Ranstam j. Hypothesis-generating and confirmatory studies, bonferroni correction, and pre-specification of trial endpoints. Acta orthop 2019;90:297.

# Yusuf s, Collins r, Peto r. Why do we need some large simple randomized trials? Stat med 1984;3:409-22.

1. ICH E9 statistical principles for clinical trials. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials>. 1998, page 5.
2. Tukey JW. We Need Both Exploratory and Confirmatory. The American Statistician 1980;34:23-5.
3. Tukey JW. Some thoughts on clinical trials, especially problems of multiplicity. Science 1977;198:679-84.
4. Bender R, Bunce C, Clarke M, et al. Attention should be given to multiplicity issues in systematic reviews. J Clin Epidemiol2008;61:857-65.
5. Ioannidis JP. Meta‐research: The art of getting it wrong. Res Synthesis Method 2010;1:169-84.
6. Polanin JR, Pigott TD. [The use of meta-analytic statistical significance testing.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26035470/)  Res Synth Methods 2015;6:63-73.
7. Vital-Durand D. Problems raised by the conducting and interpretation of meta-analysis. Therapie 1994;49:165-8.
8. Sadeghirad B, Siemieniuk RAC, Brignardello-Petersen R, et al. Corticosteroids for treatment of sore throat: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ 2017;358:j3887.
9. Hayward GN, Hay AD, Moore MV, et al. Effect of Oral Dexamethasone Without Immediate Antibiotics vs Placebo on Acute Sore Throat in Adults: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017;317:1535-43.
10. Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ 2019;366:l4673.
11. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2019;380:33-44.

**Encadré 4. Le couple magique : pourquoi est-il nécessaire d’avoir deux essais de confirmation ?**

En théorie, la preuve absolue de l'effet thérapeutique repose sur les résultats positifs d'au moins deux essais de confirmation ayant un faible risque de biais1, sans résultats contradictoires issus d'une méta-analyse de tous les essais testant le même médicament dans la même population. Ceci garantit la stabilité du résultat selon la méthode scientifique avec inférence causale2,3. Les résultats initiaux peuvent être réfutés par d'autres ECR et leur méta-analyse : par exemple, les résultats de l'essai CHAOS sur la vitamine E dans la prévention cardiovasculaire4 ont été réfutés par une méta-analyse de l'ensemble des preuves5. C'est pourquoi, en théorie, les organismes de réglementation comme la FDA ou l'EMA ont, à un moment donné, exigé au moins deux essais pour justifier une autorisation de mise sur le marché (AMM)6. Ce point est discuté7, car une étude récente a montré que la plupart des AMM de la FDA ont récemment été basées sur un seul essai8. Pour les maladies rares, un seul essai peut suffire pour autoriser l'accès au marché, dans un compromis entre une base de décision idéale, les besoins médicaux non satisfaits et le nombre limité de patients. La réalisation d'un second essai peut s'avérer aussi difficile pour les méga-études, comme pour la prévention cardiovasculaire, lorsque des milliers de patients sont inclus6. Le bisoprolol dans l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite n'a été testé correctement que dans l'étude CIBIS 29. Mais d'autres exemples montrent qu'il est possible de dupliquer les essais comme avec l'aspirine en prévention primaire10, l'atorvastatine chez les patients diabétiques11,12 ou la rosuvastatine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque13,14. Pour les traitements symptomatiques, les ECR sont plus faciles à répliquer et les méta-analyses peuvent inclure des dizaines d'ECR15,16.

1. Bossard N, Boissel FH, Boissel JP. Level of evidence and therapeutic evaluation : need for more thoughts. Fundamental and Clinical Pharmacology 2004;18:365-72.
2. Fiona F, Wilcox J. Reproducibility of Scientific Results. The Stanford Encyclopedia of Philosophy (Winter 2018 Edition), Edward N. Zalta (ed).
3. Broadbent A. Philosophy of epidemiology. Palgrave Macmillan, 2013, p66-80.
4. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). Lancet 1996;347:781-6.
5. Myung SK, Ju W, Cho B, et al. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2013;346:f10.
6. Temple R. How FDA currently makes decisions on clinical studies. Clinical Trials 2005;2:276-81.
7. Haslam A, Prasad V. Confirmatory Trials for Drugs Approved on a Single Trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2019;12:e005494.
8. Zhang AD, Puthumana J, Downing NS, et al. Assessment of Clinical Trials Supporting US Food and Drug Administration Approval of Novel Therapeutic Agents, 1995-2017. JAMA Netw Open 2020;3:e203284.
9. CIBIS 2. [The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023943/) Lancet 1999;353:9-13.
10. Raber I, McCarthy CP, Vaduganathan M, et al. [The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31226053/) Lancet 2019;393:2155-67.
11. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-96.
12. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care 2006;29:1478-85.
13. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;372:1231-9.
14. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. (CORONA). Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure N Engl J Med 2007;357:2248-61.
15. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. [Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29477251) Lancet 2018;391:1357-66.
16. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis JAMA 2018;320:2448-60.

Figure : Qualité des preuves.

